

Michael Bodmer, Bereich Innere Medizin,  
Universitätsspital Basel

### Zusammenfassung

Antiepileptika bieten aufgrund ihres überwiegend hepatischen Metabolismus über Cytochrom P450-Isoenzyme zahlreiche Möglichkeiten zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit kardiovaskulären Medikamenten. Dabei sind vor allem die älteren Antiepileptika wie Phenytoin oder Carbamazepin betroffen. Vor allem auch wegen ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften mit geringem Interaktionspotenzial bieten neuere Antiepileptika wie Gabapentin, Vigabatrin oder Levetiracetam Vorteile gegenüber älteren Präparaten. Die kardiovaskulären Medikamente betreffend ist bei Kalziumantagonisten, Amiodaron, Statinen und vor allem oralen Antikoagulantien Vorsicht geboten. ACE-Hemmer, AT-II-Blocker, Betablocker oder Diuretika sind demgegenüber als relativ sicher einzustufen.

Epileptologie 2006; 23: 8 – 13

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, Arzneimittelinteraktion, kardiovaskuläre Medikamente, Antikoagulantien, Cytochrom P450

### Interactions between Antiepileptic and Cardiovascular Drugs

Due to their predominant hepatic metabolism by cytochrome P450 isoforms, antiepileptic drugs may cause theoretically numerous pharmacokinetic drug interactions with cardiovascular drugs. The old antiepileptics such as phenytoin and carbamazepine are shown to cause most of these interactions. Due to their low potential for drug interactions, the newer antiepileptic drugs (such as gabapentin, vigabatrine or levetiracetam) are less associated with these risks than the older drugs. From the cardiovascular drugs, calcium antagonists, amiodarone, statins and the oral anticoagulants show a higher risk for the development of drug interactions. On the other hand, ACE-inhibitors, AT-II blockers, beta blockers and diuretics seem to be safe with regard to the development of drug interactions with antiepileptic drugs.

### Résumé

En raison de leur métabolisation avant tout hépatique par voie d'isoenzymes du cytochrome P450, les antiépileptiques présentent de nombreuses possibilités

d'interactions pharmacocinétiques avec des médicaments cardiovasculaires, les principaux concernés étant les antiépileptiques des premières générations du genre phénytoïne ou carbamazépine. Les antiépileptiques plus récents de type gabapentine, vigabatrine ou lévétiracétame présentent des avantages par rapport aux produits plus anciens, notamment à cause de leurs propriétés pharmacocinétiques au potentiel d'interaction réduit. Concernant les médicaments cardiovasculaires, la prudence sera surtout de mise avec les antagonistes du calcium, l'amiodarone, les statines et par-dessus tout, les anticoagulants oraux. Les inhibiteurs de l'ACE, les AT-II-bloquants, les bêtabloquants ou les diurétiques en revanche peuvent être considérés comme relativement sûrs.

### Einführung

1971 wurde durch Janz und Schmidt [1] berichtet, dass drei Patientinnen unter antiepileptischer Therapie mit Primidon, Phenobarbital beziehungsweise einer Kombination aus Phenytoin und Phenobarbital trotz regelrechter oraler Kontrazeption schwanger wurden. Als Ursache liess sich ein beschleunigter Abbau der verabreichten Geschlechtshormone unter gleichzeitiger antiepileptischer Therapie nachweisen.

Diese Wechselwirkung zwischen Antiepileptika und oralen Kontrazeptiva ist ein bekanntes Beispiel einer unerwünschten Arzneimittelinteraktion. Das Risiko unerwünschter Wechselwirkungen im Rahmen einer Pharmakotherapie ist erhöht bei

- Polymedikation (vor allem beim älteren Menschen [2])
- eingeschränkter Organkapazität (Leber- oder Niereninsuffizienz, vor allem beim älteren Menschen)
- Applikation von Medikamenten geringer therapeutischer Breite (zum Beispiel Phenytoin, Digoxin), nicht linearer Pharmakokinetik (zum Beispiel Carbamazepin, Phenytoin, Valproat) sowie hochgradiger Proteinbindung (Phenytoin, Valproat).

Ältere Menschen sind bezüglich Wechselwirkungen besonders betroffen. Nicht nur wegen der eingeschränkten Kapazität von Leber und Niere, Arzneimittel zu verstoffwechseln respektive auszuschleiden; offenbar ist auch die pharmakodynamische Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber Antiepileptika [3] erhöht. Erschwerend kommen die im Alter deutlich erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen und die damit verbundene Polymedikation hinzu.

Prinzipiell entstehen pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln aufgrund wechsel-

seitiger Beeinflussung von Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung. Das mit Sicherheit grösste Interaktionspotenzial geht von der gegenseitigen Beeinflussung der Biotransformation aus, auf deren Besprechung im folgenden Text fokussiert wird. Eine gegenseitige Konkurrenzierung der Plasmaproteinbindung spielt hauptsächlich bei Neubeginn respektive Zugabe entsprechend relevanter Medikamente eine Rolle.

### Pharmakokinetik relevanter Antiepileptika

Als zumeist lipophile Substanzen sind Antiepileptika gut bioverfügbar und werden vorwiegend in der Leber metabolisiert, meistens in zwei Reaktionsschritten: Phase-I-Reaktionen (Oxidation, Reduktion, Hydrolyse) und Phase-II-Reaktionen (u.a. Glukuronidierung, Sulfatierung). Der überwiegende Anteil der Phase-I-Reaktionen wird von Cytochrom P450-Isoenzymen katalysiert. Dabei lässt sich neben einer hochgradigen interindividuellen Variabilität der Enzymaktivität eine Enzymhemmung oder Enzyminduktion durch zahlreiche Medikamente nachweisen. **Tabelle 1** gibt eine Übersicht über die wichtigsten heute verwendeten Antiepileptika (adaptiert nach [4-9]) und stuft deren Potenzial ein betreffend Interaktionen mit anderen Substanzen. **Tabelle 2** zeigt die im Metabolismus von Antiepileptika und kardiovaskulären Substanzen wichtigsten Cytochrome, deren Substrate, Induktoren und Inhibitoren.

## Biotransformation relevanter kardiovaskulärer Medikamente und ihre Interaktion mit Antiepileptika

### Orale Antikoagulantien (OAK)

Orale Antikoagulantien werden über verschiedene Cytochrome gemäss **Tabelle 3** metabolisiert. Aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite sowie ausgeprägten Proteinbindung sind OAK einem hohen Interaktionspotenzial ausgesetzt. Phenytoin soll initial die antikoagulierende Wirkung von Warfarin verstärken, im weiteren zeitlichen Verlauf jedoch abschwächen [26, 27]. Für Felbamat wird eine Wirkungsverstärkung von Warfarin beschrieben [26]. Barbiturate und Carbamazepin beschleunigen den Abbau von Warfarin [26, 28]. Für Levetiracetam und Oxcarbazepin konnte in zwei Arbeiten keine Interaktion mit Warfarin nachgewiesen werden [29, 30]. Prinzipiell dürften sich Acenocoumarol und Phenprocoumon, was Interaktionen mit Antiepileptika angeht, ähnlich verhalten wie Warfarin.

### Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalicylsäure wird nicht über Cytochrom P450 abgebaut. Clopidogrel ist ein Prodrug und wird von CYP3A4 hepatisch aktiviert. Theoretisch denkbar wäre

**Tabelle 1:**

Übersicht über Abbauwege und Interaktionspotenzial relevanter Antiepileptika

Substanz	Elimination	Interaktionspotenzial
Carbamazepin	65% CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2, 15% UGT	gross
Clobazam [10]	CYP3A4, CYP2C19	gering
Clonazepam [11]	CYP3A4	gering
Diazepam	CYP3A4, CYP2C19	gering
Ethosuximid	CYP3A4/5/7, CYP2E1	gering
Phenobarbital	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	gross
Phenytoin	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	gross
Primidon	hepatisch zu Phenobarbital, 50% renal	gross
Valproat	40% UTG, 35% mitochondriale Oxidation, 10% CYP2C9 und CYP2C19	mittel
Felbamat	50% renal, 15% CYP3A4 und CYP2E1	mittel
Gabapentin	renal	gering
Lamotrigin [12-14]	65% UGT, 10% renal	gering
Levetiracetam [15]	renal	gering
Oxcarbazepin [16]	Prodrug, hepatisch aktiviert, 45% UGT, 45% renal	mittel
Pregabalin	90% renal	gering
Tiagabin [17,18]	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2A6	gering
Topiramat	70% renal	gering
Vigabatrin	renal	gering
Zonisamid	50% CYP3A4, 30% renal	gering

CYP = Cytochrom P450-Isoenzym, UGT = UDP-Glukuronyltransferase

**Tabelle 2:**

Substrate, Inhibitoren und Induktoren der relevantesten Cytochrom P450-Isoformen und UDP-Glucuronyltransferasen (UGT)

	<b>Substrate</b>	<b>Inhibitoren</b>	<b>Induktoren</b>
CYP1A2	Acenocoumarol, Carbamazepin, <i>Carvedilol</i> , <i>Propranolol</i> , <i>R-Warfarin</i>		<b>Carbamazepin</b> , <b>Phenobarbital</b> , <b>Phenytoin</b> , <b>Primidon</b>
CYP2C9	<b>Acenocoumarol</b> , <i>Bosentan</i> , Carbamazepin, <i>Carvedilol</i> , Diazepam, <i>Fluvastatin</i> , <i>Irbesartan</i> , <i>Losartan</i> , Phenobarbital, <b>Phenprocoumon</b> , Phenytoin, <i>Torasemid</i> , Valproat, <i>S-Warfarin</i>	<i>Amiodaron</i> , <i>Fluvastatin</i> Valproat	<i>Bosentan</i> , <b>Carbamazepin</b> , <b>Phenobarbital</b> , <b>Phenytoin</b> , <b>Primidon</b>
CYP2C19	Acenocoumarol, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, <i>Propranolol</i> , Valproat	<i>Amiodaron</i> , Felbamat [19], <i>Fluvastatin</i> , Oxcarbazepin, Topiramat [19]	<b>Phenobarbital</b> , <b>Phenytoin</b> , <b>Primidon</b>
CYP3A4	<i>Amiodaron</i> , <b>Atorvastatin</b> , <i>Bisoprolol</i> , <b>Bosentan</b> , <b>Carbamazepin</b> , <i>Carvedilol</i> , <b>Clonazepam</b> , Diazepam, <b>Diltiazem</b> , <b>Dihydropyridine</b> , Ethosuximid, Felbamat, <b>Fibrate</b> , <i>Irbesartan</i> , <i>Losartan</i> , <b>Lovastatin</b> , Phenprocoumon, <b>Sildenafil</b> , <b>Simvastatin</b> , Tiagabin, <i>Verapamil</i> , Zonisamid	<i>Amiodaron</i> , <i>Atorvastatin</i> , <i>Diltiazem</i> [20], <i>Verapamil</i> [20], Valproat	<i>Bosentan</i> , <b>Carbamazepin</b> , Felbamat [19], Oxcarbazepin <b>Phenobarbital</b> , <b>Phenytoin</b> , <b>Primidon</b> , Topiramat [19]
UGT	Lamotrigin, Oxcarbazepin, Valproat, Zonisamid	Valproat	<b>Carbamazepin</b> , Lamotrigin, Oxcarbazepin, <b>Phenobarbital</b> , <b>Phenytoin</b> , <b>Primidon</b>

CYP = Cytochrom P450-Isoenzym. Kardiovaskuläre Substanzen sind kursiv gedruckt (adaptiert nach [4,21-25]). Hauptabbauwege, potente Hemmer oder Induktoren sind fett hervorgehoben.

**Tabelle 3:**

Biotransformation oraler Antikoagulantien

	<b>CYP1A2</b>	<b>CYP2C9</b>	<b>CYP2C19</b>	<b>CYP2C8</b>	<b>CYP3A4</b>
Phenprocoumon [31]		<b>x</b>		<b>x</b>	<b>x</b>
Acenocoumarol [32]	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>		
Warfarin [33]	<b>x</b>	<b>x</b>			

CYP = Cytochrom P450-Isoenzym. Hauptabbauwege sind fett hervorgehoben.

eine verstärkte Clopidogrel-Wirkung unter dem Einfluss von CYP3A4-Induktoren sowie eine verminderte Thrombozyten-Aggregation bei Komedikation mit CYP3A4-Inhibitoren. Als klinisch relevante Interaktion beschreiben Quinn [34] und Klaassen [35] eine Phenytoin-Intoxikation bei gleichzeitiger Gabe von Ticlopidin.

### Amiodaron

Amiodaron ist Substrat von CYP2C8 und CYP3A4, der aktive Metabolit N-Desethylamiodaron ist ein Substrat von P-Glykoprotein (Pgp) und des organischen Anionenaustauschers (OATP2). Amiodaron und sein Metabolit hemmen ihrerseits einige Cytochrome (siehe **Tabelle 2**)

[23, 36]. An gesunden Freiwilligen konnte gezeigt werden, dass Amiodaron den Abbau von Phenytoin hemmt, dabei prozentual die freie Fraktion im Gleichgewicht allerdings nicht beeinflusst [37, 38]. Eine 25%-ige Dosisreduktion von Phenytoin bei gleichzeitiger Amiodaron-Applikation wird empfohlen [38]. Hinweise in der Literatur bezüglich klinisch relevanter Interaktionen zwischen Carbamazepin und Amiodaron konnten aber nicht gefunden werden [39].

### Digoxin

Digoxin wird ausschliesslich renal eliminiert und nicht hepatisch metabolisiert, ist aber ein Pgp-Substrat. Carbamazepin, Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Phe-

nobarbital, Phenytoin und Valproat sind ebenfalls Pgp-Substrate [40] und könnten über kompetitive Hemmung des intestinalen Pgp einen Anstieg des Digoxin-Plasmaspiegels bewirken. Allerdings zeigte Rameis [41], dass bei Komedikation von Phenytoin und Digoxin deutlich erniedrigte Digoxin-Plasmaspiegel resultierten, wobei der Mechanismus nicht erklärt wurde. Für Tiagabin und Digoxin [42] liessen sich keine Interaktionen nachweisen. Bezüglich Carbamazepin, Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Phenobarbital und Valproat liessen sich in der Literatur keine Interaktionen mit Digoxin finden.

### Kalziumantagonisten

Diltiazem wird über CYP3A4 abgebaut und ist ein Pgp-Substrat [43]. Die Dihydropyridine (unter anderem Amlodipin, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nilvadipin, Nimodipin, Nisoldipin und Nitrendipin) werden ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert [44]. Zusätzlich sind Nifedipin, Nitrendipin und Felodipin Inhibitoren von Pgp. Eine abgeschwächte antihypertensive Wirkung bei gleichzeitiger Applikation von CYP3A4-Induktoren wurde für Nilvadipin und Carbamazepin beschrieben [45]. Für Nimodipin wurde eine ausgeprägte Reduktion der Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital [46] gemessen. Für Oxcarbazepin wurde eine geringe Senkung des Felodipin-Plasmaspiegels nachgewiesen [16]. Da Verapamil über verschiedene Cytochrome (CYP1A2, CYP2C8 und CYP3A4) abgebaut wird, sollten ähnliche Effekte wie bei den Dihydropyridinen tendenziell weniger erwartet werden, da die Effekte auf eines der Cytochrom-Isoenzyme durch die Wirkung der anderen kompensiert werden könnten. Verapamil und Diltiazem sind schliesslich zusätzlich Hemmer von CYP3A4 und können damit den Abbau von Carbamazepin verlangsamen [47, 48].

### Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACEIs)

Die meisten ACEIs (unter anderem Benazepril, Cilazapril, Fosinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril) sind Prodrugs, die selber inaktiv sind und in der Leber in die aktive Form umgewandelt (Ausnahmen: Captopril, Enalaprilat und Lisinopril) und vorwiegend renal ausgeschieden werden. Trotz wachsender Evidenz, dass die Prodrugs CYP3A4-abhängig aktiviert werden [22], wurden ACEIs bisher generell nicht mit klinisch relevanten Interaktionen assoziiert.

### Angiotensin II-Rezeptor-Blocker

Nur Losartan (Abbau vor allem über CYP3A4 und CYP2C9) und Irbesartan (Abbau vor allem über CYP3A4

und CYP2C9) werden relevant über Cytochrome verstoffwechselt [49, 50]. Phenobarbital reduziert die Plasmaspiegel von Losartan respektive seines aktiven Metaboliten E-3174 signifikant [21]. Somit könnten die Cytochrome-induzierenden Antiepileptika die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan und Irbesartan beeinträchtigen.

### Betablocker

Die meisten eher lipophilen Betablocker (Bisoprolol, Metoprolol, Timolol und Carvedilol) werden über CYP2D6 metabolisiert. Propranolol wird zusätzlich über CYP2C19 [22], Carvedilol über CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 und CYP2E1 [51] sowie Bisoprolol über CYP3A4 [52] verstoffwechselt. Nadolol, Atenolol und Sotalol werden vor allem renal eliminiert. Aufgrund der dominanten Rolle von CYP2D6 sowie der verschiedenen möglichen Abbauewege der Einzelsubstanzen ist mit einer relevanten Interaktion zwischen Betablockern und Antiepileptika nicht zu rechnen.

### Diuretika

Thiazide (zum Beispiel Hydrochlorothiazid, Chlortalidon, Metolazon) werden renal ausgeschieden. Schleifendiuretika (zum Beispiel Furosemid, Piretanid, Bumetanid, Torasemid) werden sowohl hepatisch metabolisiert als auch renal sezerniert [53, 54]. Klinisch relevante Interaktionen mit Antiepileptika sind aufgrund der fehlenden Abhängigkeit vom Cytochrom P450-System nicht zu erwarten.

### Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren)

Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin und in geringer Masse Fluvastatin werden über CYP3A4, Fluvastatin zudem über CYP2C9 und CYP2C8 abgebaut [55, 56]. Pravastatin [56], Pitavastatin [57] und Rosuvastatin [58] sollen nicht oder nur unwesentlich vom Cytochrom P450-System metabolisiert werden. Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Fluvastatin wurden *in-vitro* als Inhibitoren von CYP2C8 identifiziert [59]. Fluvastatin hemmt zudem CYP2C9 [60].

Für Phenytoin wurde eine abgeschwächte Lipidsenkung unter gleichzeitiger Therapie mit Atorvastatin und Simvastatin dokumentiert [61]. Carbamazepin vermochte die Plasmaspiegel von Simvastatin stark zu senken [62]. Aus pharmakologischer Sicht würde also der Verwendung von Pravastatin, Pitavastatin oder Rosuvastatin bei gleichzeitiger Applikation Cytochrom P450-induzierender Antiepileptika der Vorzug gegeben.